

「 痛 風 Q&A 」

腫瘍融解症候群におけるウリカーゼ療法の長所と短所を教えてください

福井大学 内科学 (1)

上田 孝典

腫瘍融解症候群は、造血器を中心とした悪性腫瘍の発症時或いは治療開始期に、大量かつ短期の腫瘍細胞の崩壊により起こる。急性尿酸性腎症を中心に、高カリウム血症・高リン血症・低Ca血症などの広範な代謝異常による症候群で時に致死的であるが迅速、適切な治療により可逆的であることも多い¹⁾。

治療の中心は急性尿酸性腎症の治療とOncologic Emergencyとしての全身管理である。急性尿酸性腎症の治療・予防には腫瘍細胞の崩壊により産生される血中・尿中・腎組織中の尿酸を低下させる必要がある。本症候群は尿酸産生過剰型高尿酸血症の典型であるので以前は第一選択は尿酸産生抑制薬アロプリノールで

あった。一方、本症候群の場合、正常人では通常 500 mg / 日程度の尿中尿酸排泄量は時に 50 倍程度まで上昇することもあり、たとえ血中尿酸が正常でも尿酸排泄促進薬は禁忌である。

体内の著増した尿酸プールを減少させるための排泄促進以外の方法としては代謝が考えられる。最近市販されたラスブリカーゼは、この代謝を作用機序としている。大部分の動物においては生体内でプリン代謝の結果生じた尿酸はアラントイン、さらにはその下流の代謝物へ代謝されるが、ヒトでは尿酸が最終代謝物であるため腫瘍融解症候群では尿酸の過剰な蓄積が起こる。ラスブリカーゼは、ヒトでは通常欠損している、尿酸をアラントインに代謝する酵素であるウリカーゼ（

Aspergillus flavus 由来）の遺伝子組み換え型であり（図 1）²⁾、重症例での第一選択薬である。

その長所は①作用が強力かつ迅速で、著明な高尿酸血症も、場合によっては 1 回投与で

測定限界以下迄下降することもある。②本酵素による代謝物アラントインは酸性からアルカリ性に至る広範囲のpHで溶解度が高く大量に血中・尿中に生じて問題がないと予想される。③1日1回投与の注射薬であるので年齢、患者の全身状態に却らず確実な投与が可能であるがあげられる。

一方短所としては①異種蛋白からなるので重篤な過敏反応が懸念され1コースのみの投与しか出来ない。②高価である。などがある。本邦での報告³⁾では、国内臨床試験を受けた50名中35名(70%)に過敏症を認めたがいずれも対応可能で可逆性であった。抗ラสบリケース抗体産生については、投与開始4週間後に14%に認めたがそれに関連する有害事象の増悪は認めず1年後にはほぼ全例で消失した。

別の選択肢として先述したキサントシン・オキシダーゼ阻害薬がある。代表的薬剤であるアロプリノールについては長所として①安価

である②経口で投与できる③抗体産生がない、
などがあげられる。一方短所としては①腎機
能障害があるときは、アロプリノールの活性
型代謝物オキシプリノールが尿酸と同じトラ
ンスポーターで排泄されるため体内に高濃度
蓄積し造血障害などの毒性を発揮しやすい②
プリン核を基本構造に持つため、プリン代謝
関連の薬剤（例えばプリン代謝拮抗薬6メル
カプトプリン）などと薬物相互作用を示す④
すでに投与前に体内に蓄積している尿酸を低
下する作用はない。⑤切れ味がそれほど良く
ない、などがあげられる。これらの事実を踏
まえ、例えば現在5日間投与が基本であるラ
スブリカーゼの投与日数を減じること、その
分アロプリノールの追加を行うなどの試みが
行われている⁴⁾。

最近市販された新しいキサンチン・オキシ
ダーゼ阻害薬フェブキソスタットについては、
①その構造がプリン核とは少し異なっている
ことからプリン代謝関連薬との薬物相互作用

が 少 な い こ と が 予 想 さ れ る 。 ② 腎 排 泄 型 の 薬
剤 ア ロ プ リ ノ ール と 異 な り 、 肝 ・ 腎 排 泄 型 で
あ る た め 腫 瘍 融 解 症 候 群 で 腎 機 能 障 害 の あ る
場 合 も 使 用 可 能 ③ 切 れ 味 も ア ロ プ リ ノ ール よ
り 鋭 い 。 な ど よ り 、 我 々 も 良 好 な 感 触 を 得 て
お り （ in preparation ） 今 後 中 等 度 以 下 の 腫 瘍 融 解
症 候 群 へ の 臨 床 応 用 が 期 待 さ れ る ⁵ ）。

文 献

- 1) Howard SC, Jones DP, and Pui C-H. The Tumor lysis syndrome ,N Engl J Med;364:1844-1854.2011
- 2) Goldman SC, Holcenberg JS,Finklestein JZ et al : A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 97 : 2998-3003, 2001.
- 3) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanes phase II study. Cancer Sci 100 : 357-362,2009.
- 4) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT et al ; Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome : efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone — Results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol 28 : 4207-4213, 2010.
- 5) Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 353 : 2450-2461,2005.